

# ОПАСНОСТЬ АЛКОГОЛЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.П. Савенков\*, М.К. Данилова, С.Н. Иванов, А.М. Савенкова, С.В. Иванова

Российский государственный медицинский университет, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

## Опасность алкоголя для больных с артериальной гипертонией на фоне гипотензивной терапии

М.П. Савенков\*, М.К. Данилова, С.Н. Иванов, А.М. Савенкова, С.В. Иванова

Российский государственный медицинский университет, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Цель исследования.** Разработать тест на толерантность малых доз алкоголя (МДА), а также изучить гемодинамические и вестибулярные изменения в ответ на прием МДА на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 30 практически здоровых лиц и 292 больных артериальной гипертонией 1-2-й степени. МДА вводили больным, не получавшим гипотензивную терапию (n=77), а также лечившимся одним (n=218), двумя (n=46) и тремя (n=28) препаратами. Действие МДА оценивали по динамике артериального давления, изменению вертикальной позиции тела и субъективным ощущениям пациента.

**Результаты.** Прием алкогольных напитков на фоне активной гипотензивной терапии сопряжен с повышенным риском развития гипотензивных реакций и дисциркуляторных вестибулярных нарушений. Вероятность развития этих нарушений является наиболее высокой при лечении периферическими вазодилататорами и применении комбинированной гипотензивной терапии.

**Заключение.** Следует информировать больного о риске приема алкоголя и необходимости ограничения его дозы на фоне гипотензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гипотензивные препараты, алкоголь.

**РФК 2008;4:12-17**

## Danger of alcohol for patients with arterial hypertension during antihypertensive therapy

M.P. Savenkov\*, M.K. Danilova, S.N. Ivanov, A.M. Savenkova, S.V. Ivanova

Russia State Medical University, Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

**Aim.** To develop a test on tolerability of small alcohol doses (SAD), to study hemodynamic and vestibular changes induced by SAD during mono- and combined antihypertensive therapy.

**Material and methods.** 30 healthy volunteers and 292 patients with arterial hypertension 1-2 stages were involved in the study. Tolerance to SAD was estimated in untreated hypertensive patients (n=77), patients receiving one (n=218), two (n=46) and three (n=28) antihypertensive drugs. Tolerance to SAD was evaluated by blood pressure changes as well as change of upright body balance and subjective sensations of the patient.

**Results.** Hypotension and circulatory vestibular disorders can be induced by alcohol consumption during antihypertensive therapy. These disorders appear more often due to peripheral vasodilators as well as combined antihypertensive therapy.

**Conclusion.** It is necessary to inform the patient about risk of alcohol taking and necessity to restrict of its dose during antihypertensive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, alcohol.

**Rational Pharmacother. Card. 2008;4:12-17**

\*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Употребление алкоголя больными артериальной гипертонией (АГ) сопряжено с риском отрицательного взаимодействия с лекарственными препаратами [1-5]. Социальная составляющая этой проблемы связана с популяризацией приема малых доз алкоголя (МДА) и разрешением ограниченного приема алкоголя за рулем [6-8]. В отличие от хорошо известных негативных последствий приема больших доз алкоголя, приводящих к опьянению, алкогольному привыканию, психосоматическим и личностным нарушениям, отношение к малым дозам алкоголя неоднозначно. Мнения по этому поводу разнообразны – от их категорического неприятия до рекомендаций использования в качестве кардиопротективных средств [6,9-13]. Так, в современных рекомендациях по лечению больных с АГ нет полного запрета приема алкоголя. Его применение ограничивается суточной дозировкой, эквивалентной не более 30 мл этанола (без указания особенностей действия различных видов алкогольных напитков) [1,4,5]. Сложившаяся ситуация во многом объясняется отсутствием углубленных, в том числе рандомизированных, исследований действия МДА на организм, особенно на фоне приема кардиоваскулярных препаратов [11,12,14].

Цель проведенного исследования – разработка функционального теста на толерантность к МДА, а также изучение гемодинамических и вестибулярных изменений при приеме МДА на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 292 больных АГ 1-2-й степени с умеренной и высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений и 30 практически здоровых добровольцев (группа контроля). Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие, включавшее необходимую информацию о цели проводимого исследования, методике его проведения, возможном риске осложнений и защите пациента. Распределение больных по полу, возрасту и длительности АГ представлено в табл. 1.

Исследование гемодинамических реакций на МДА проводилось у больных, не получавших гипотензивную терапию (n=77), а также лечившихся одним (n=218), двумя (n=46) и тремя (n=28) препаратами. В первых двух группах исследовали эффекты сухого красного вина, сухого белого, в том числе игристого, вина и крепкого (40%) алкогольного напитка (КАН). В группах ком-

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=292)

Показатель	Число больных, n	Доля, %
Мужчины / женщины	184 / 108	63 / 37
Возраст: 30-45 лет	43	15
45-60 лет	186	64
60-75 лет	63	21
Средний возраст	53,6 ± 4,8	-
АГ 1-й степени	113	39
2-й степени	179	61
Длительность АГ: менее 5 лет	123	42
5 – 10 лет	143	49
более 10 лет	26	9
Категория сердечно-сосудистого риска		
средний	91	31
высокий	131	45
очень высокий	70	24

Таблица 2. Распределение больных по классам гипотензивных препаратов

Группа препаратов	Препарат	Суточная доза, мг	Число больных, n
БКК	Амлодипин	5	65
	иАПФ	Эналаприл	20
	Лизиноприл	10	25
БАБ	Карведилол	25	15
	Атенолол	50	19
	Бетаксоллол	20	16
	Бисопролол	5	18
	Небиволол	5	17
	АРА II	Лозартан	50
	Ирбесартан	150	16
ААБ	Доксазозин	4	13
	Тамсулозин	0,4	16
	Теразозин	5	12

бинированной терапии изучалось влияние только КАН (рис. 1).

В исследовании были применены следующие гипотензивные препараты: β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), α-адреноблокаторы (ААБ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Распределение больных на основании применявшихся препаратов представлено в табл. 2.

Больные обследовались на фоне не менее 4-недельного лечения при условии достижения целевых значений АД. Из исследования были исключены больные с симптоматической, злокачественной АГ, а также с выраженной соматической, в том числе неврологической, патологией.

Основными критериями оценки действия МДА служили динамика АД, изменение вертикального баланса тела и субъективные ощущения пациентов. Величина АД измерялась с помощью ручного (казуального) и автоматизированного аппарата суточного мо-

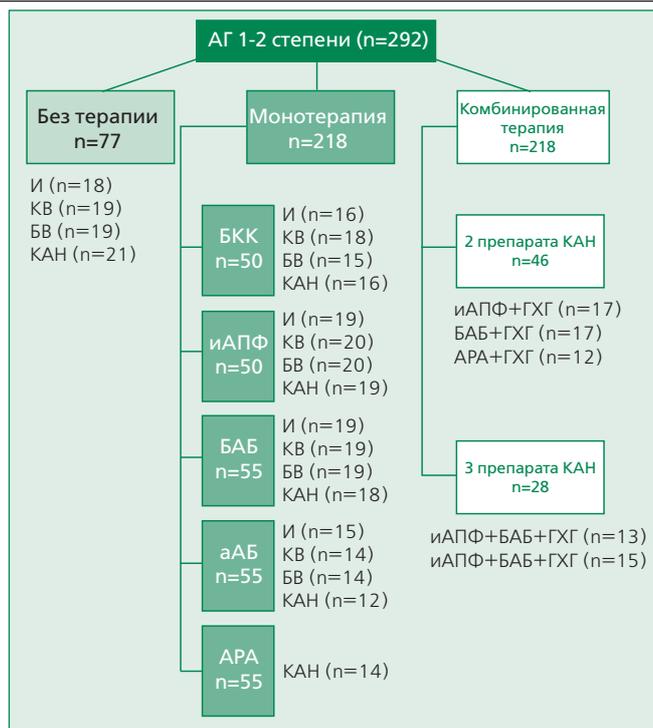


Рисунок 1. Структура исследования

- И – игристое вино (100 мл);
- БВ – белое вино (100 мл);
- КВ – красное вино (100 мл);
- КАН – 40% алкоголь (30 мл).

ниторирования АД «АВРМ» – 04, 02, «Кардиотенз» («Медитех», Венгрия), BR-102 («Шиллер», Швейцария). Стабильность баланса тела оценивалась с помощью компьютерного стабилметрического комплекса фирмы МБН «Биомеханика» [15]. Внешние признаки опьянения определялись в соответствии с правилами медицинского освидетельствования (приказ МЗ РФ от 14.07.2003г. №308). О содержании алкоголя в крови судили по его концентрации в выдыхаемом воздухе с помощью алкотестера Drager - 6510 (Германия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6,0».

## Результаты

На первом этапе были разработаны функциональные диагностические приемы, позволявшие оценивать гемодинамические и вестибулярные эффекты алкоголя у пациентов. С этой целью при обследовании 30 здоровых лиц было изучено влияние различных алкогольных напитков в дозах, эквивалентных 12 мл этанола (вино 100 мл, КАН 30 мл). Измерение АД и баланса тела с интервалами 10, 30, 60 и 90 мин позволило выявить 2 временных отрезка - 10 и 60 мин, на протяжении которых развивались изменения, наиболее полно отражавшие эффекты алкоголя. К 10-й мин после приема алкоголя у здоровых лиц происходило увеличение (эректильная фаза) АД, ЧСС с последую-

цим снижением АД и увеличением вертикального дисбаланса. В целом, изменение всех показателей теста не превышало 5-10% от исходных величин и достигало своего максимума к 60-й мин. В это же время происходило уравнивание концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе независимо от вида принимавшегося напитка (рис. 2).

На основе полученных данных был разработан тест на толерантность к МДА, заключающийся в оценке динамики АД, ЧСС, скорости и площади колебания центра тяжести при стабиллографии, а также наличии субъективных признаков опьянения. Тест проводился на 10-й и 60-й мин после принятия различных алкогольных напитков в дозе, эквивалентной 12 мл этилового спирта (100 мл красного или белого вина, 100 мл игристого вина или 30 мл КАН). Оценивали динамику соответствующих показателей, а также степень выраженности этих изменений.

В качестве второго метода использовали суточное мониторирование АД (СМАД) с дополнительным ситуационным анализом 3-4-часового периода после приема пациентами алкоголя. Для проведения СМАД пациентам рекомендовалось осуществить прием обычной для них бытовой дозы алкоголя с соответствующими комментариями в дневнике. В период приема алкоголя ограничивались другие нагрузки, способные повлиять на гемодинамические реакции. Выделенный ситуационный период обозначали «СиМАД-алко» и оценивали по усредненным показателям мониторинга.

Анализ полученных данных показал, что больные АГ, не принимавшие гипотензивные препараты, качественно реагировали на алкогольные напитки так же, как здоровые лица. Однако гемодинамические и вестибулярные реакции у них были более выраженными, особенно при приеме КАН (табл. 3). При приеме всех видов

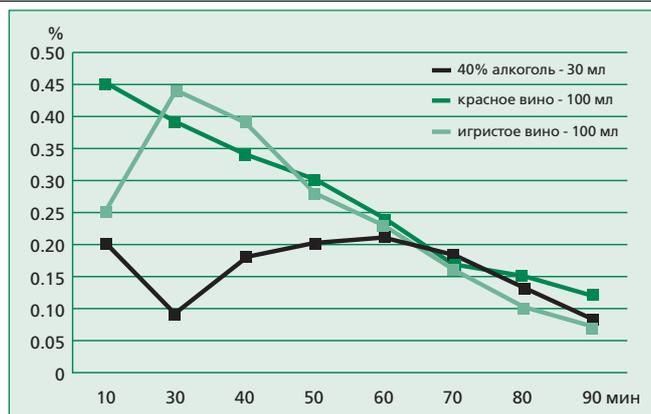


Рисунок 2. Изменение содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе при приеме алкогольных напитков

алкогольных напитков отмечалось увеличение вертикального дисбаланса, характеризовавшееся увеличением площади колебания центра тяжести тела (S ЦТ).

У больных АГ, принимавших гипотензивные средства, действие МДА зависело от вида алкогольного напитка, класса препаратов и вариантов их комбинирования. Так же, как у здоровых лиц, первичной реакцией на МДА были учащение ритма сердца, повышение АД и увеличение дисбаланса тела к 10-й мин. К 60-й минуте после приема алкогольных напитков отмечалось снижение АД и увеличение ЧСС, наиболее выраженное у больных, принимавших БКК и неселективные ААБ, в том числе в комбинации с диуретиком и иАПФ или БАБ (рис. 3, 4 и 6). Выявленная гипотензивная реакция также отмечалась при применении красного вина с ингибиторами АПФ (рис. 3). Особо следует отметить различия в выраженности индуцированного алкоголем дисбаланса у больных. Последний был более выражен при лечении БКК и ААБ, а также – комбинированной терапии на фоне гипотензивной реакции (рис 5, 6). При приеме

Таблица 3. Индуцированные алкоголем изменения АД, ЧСС и площади (S) колебания центра тяжести (ЦТ) у больных АГ без медикаментозной терапии

Алкогольный напиток	Показатель	До приема алкоголя	Через 10 мин	Через 60 мин
Красное вино n=19	САД, мм.рт.ст.	145±3,9	150±3,7	143±4,0
	ДАД, мм.рт.ст.	96±3,2	94±2,9	95±3,0
	ЧСС, уд/мин	86±2,1	90±2,9	87±2,2
	S ЦТ, мм2 (Δ%)	331±11,8	423±12,3* (27,7)	426±12,2* (28,7)
Белое вино n=19	САД, мм.рт.ст.	143±4,1	147±4,3	132±3,1*
	ДАД, мм.рт.ст.	91±3,3	92±3,1	81±2,4*
	ЧСС, уд/мин	85±3,0	88±3,2	85±3,1
	S ЦТ, мм2 (Δ%)	342±11,6	434±12,2* (26,9)	274±11,4* (-19,9)
Игристое вино n=18	САД, мм.рт.ст.	145±3,1	151±3,8	142±3,2
	ДАД, мм.рт.ст.	94±2,9	99±3,1	92±2,6
	ЧСС, уд/мин	89±2,8	91±3,2	92±3,3
	S ЦТ, мм2 (Δ%)	351±11,5	442±11,9* (25,9)	333±10,4 (-5,1)
КАН n=21	САД, мм.рт.ст.	140±3,6	149±3,5	133±3,4
	ДАД, мм.рт.ст.	89±2,8	96±3,2*	86±3,1
	ЧСС, уд/мин	86±2,9	88±3,0	77±4,2*
	S ЦТ, мм2 (Δ%)	325±11,5	484±12,6* (48)	419±12,0* (28,9)

\*- p<0,05 относительно показателя до приема алкоголя

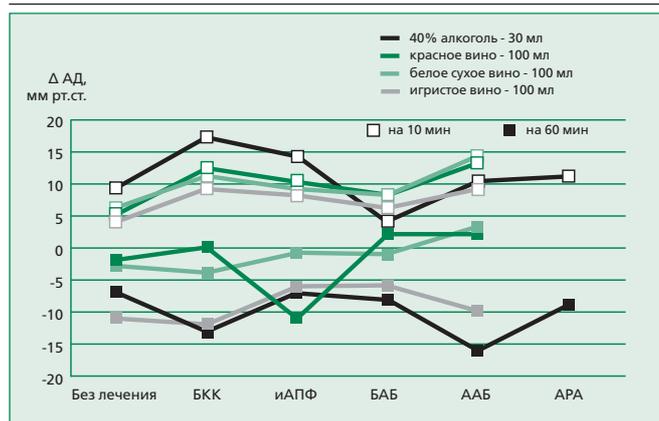


Рисунок 3. Изменение САД при приеме алкогольных напитков на фоне лечения гипотензивными препаратами

красного вина показатели стабилеметрии изменялись в меньшей степени. Только при приеме белого сухого вина у больных, принимавших гипотензивные средства, было отмечено снижение выраженности исходного дисбаланса (см. рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о существенных различиях в действии алкогольных напитков. Так, только лишь при приеме белого вина на фоне гипотензивной терапии было отмечено снижение АД и стабилизация вертикального баланса. Это, вероятно, связано с релаксирующим действием этого вида алкоголя. Красное вино, как правило, вызывало меньшее снижение АД, но при этом происходило увеличение дисбаланса тела. Более агрессивным вазодилатирующим эффектом КАН можно объяснить его гипотензивное действие, которое приводило к вертикальному дисбалансу больных. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев выраженные субъективные ощущения опьянения отсутствовали. Последние характеризовались элементами легкого возбуждения, головокружения, покраснением лица.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости более строгого ограничения, вплоть до полного исключения, приема КАН на фоне гипотензивной те-

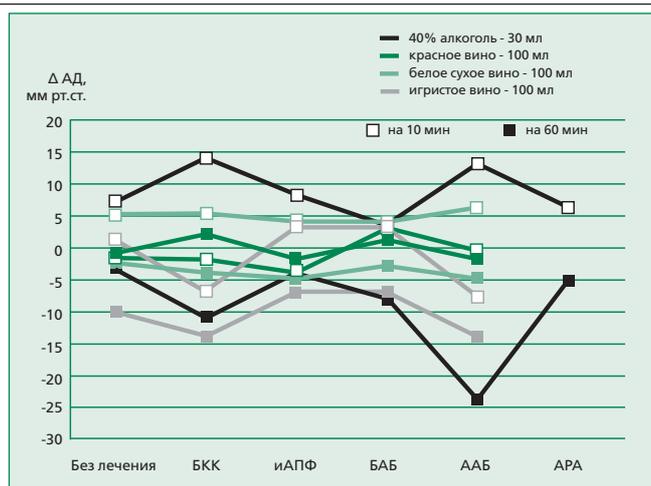


Рисунок 4. Изменение ДАД при приеме алкогольных напитков на фоне лечения гипотензивными препаратами

рапии АГ препаратами групп БКК и ААБ. Это подтверждается данными динамики СИМАД-алко при приеме крепкого алкогольного напитка (КАН) на фоне лечения БКК и иАПФ (табл. 4). Так, прием больными 40% алкоголя в дозе 50-100 мл сопровождался выраженной гипотензивной и тахикардической реакцией на фоне применения БКК и в значительно меньшей степени – на фоне применения иАПФ.

### Обсуждение

Подавляющее большинство больных с АГ, будучи информированными о характере заболевания и о вреде алкоголя, не отказываются от его приема. Они лишь сокращают количество выпиваемых алкогольных напитков и переходят на прием так называемых малых доз, ориентируясь на данные о кардиопротективном действии алкоголя в этих дозировках [8, 12, 13, 16]. Действительно, в ряде исследований показано, что регулярный прием здоровыми лицами и больными сердечно-сосудистыми заболеваниями небольших доз алкоголя (менее 24-30 мл этанола в сутки) приводит к снижению общей смертности, артериального давления,

Таблица 4. Изменение показателей ситуационного мониторинга АД до (СИМАД) и после (СИМАД-алко) приема больными АГ крепких алкогольных напитков на фоне лечения БКК и иАПФ

Показатель	Блокатор кальциевых каналов		Ингибитор АПФ		
	СИМАД	СИМАД-алко	СИМАД	СИМАД-алко	
САД, мм рт.ст.	138±3,1	129±4,3*	137±3,4	134±3,8	
ДАД, мм рт.ст.	81±2,4	72±3,1*	79±2,1	78±2,7	
Индекс времени, %	САД	53±5,2	51±4,6	34±4,1*	
	ДАД	48±4,8	12±5,8*	41±4,2	30±3,6*
Гипотонический индекс времени, %	САД	6±3,1	28±4,2*	8±4,2	11±3,8
	ДАД	4±2,0	21±3,7*	6±3,3	10±2,0
ЧСС, уд/мин	77±2,5	84±3,5*	79±3,9	76±2,8	
Вариабельность ЧСС, уд/мин	12,5±2,4	18,3±4,9	11,5±2,1	12,8±3,1	

\* - p<0,05

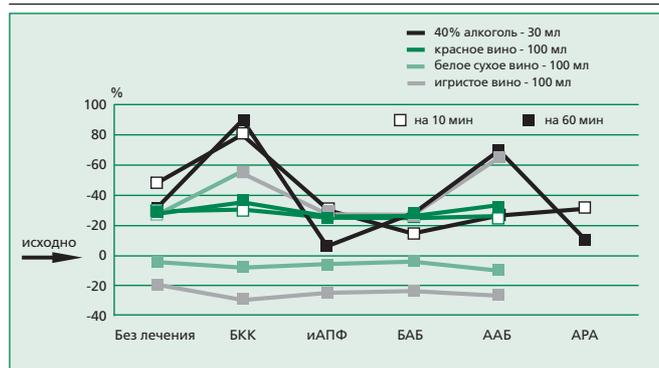


Рисунок 5. Изменение площади колебания центра тяжести тела при приеме алкогольных напитков на фоне лечения гипотензивными препаратами

риска инфаркта миокарда и инсульта [3,6,8,12,13,16]. Вместе с тем, в большинстве современных обзоров, посвященных этой проблеме, обсуждаются серьезные методические недостатки проведенных исследований, их ретроспективный, описательный характер. Это свидетельствует о необходимости рандомизированного подхода к анализу степени риска, обусловленного приемом алкоголя. Известно, что алкоголь (в частности, красное вино) обладает способностью стойко снижать АД и осуществлять кардиопротективное воздействие, возможно через полифеноловые соединения [10,17]. Вместе с тем, как показало настоящее исследование, действие алкоголя на фоне препаратов с мощным вазодилатирующим эффектом или их комбинации чревато опасностью развития выраженной гипотензии и дисциркуляторных вестибулярных нарушений. Эти изменения могут существенно влиять на качество жизни больных, увеличивать частоту нежелательных ортостатических реакций и создавать серьезные проблемы при управлении автотранспортом. Последнее (в свете предстоящего разрешения в России ограниченного приема алкоголя за рулем) приобретает особую актуальность. Мировой опыт в этой области свидетельствует о том, что применение даже небольших доз алкоголя за рулем приводит к многократному увеличению автомобильных аварий со смертельным исходом [7].

Практически все «алкогольные» проблемы имеют дозозависимый характер. В социальном плане чрезмерное употребление алкоголя больными АГ решается на популяционном уровне с помощью эффективной противоалкогольной политики. Она включает меры по контролю потребления, доступности алкоголя, информированию больных и лечения тех, кто в этом нуждается. Вместе с тем, многие больные АГ, являясь «бытовыми алкоголиками», не оценивают реальный риск этой привычки. С помощью алкоголя больные стремятся достигнуть не только состояния опьянения, релаксации, седативного эффекта, уменьшения тревожного со-

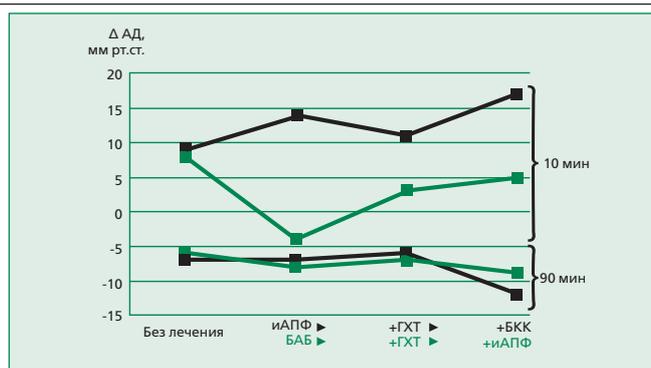


Рисунок 6. Изменение САД при приеме 30 мл 40% алкоголя на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии

стояния. Настоящее исследование показало, что взаимодействие алкоголя с активной гипотензивной терапией может быть реально опасным. В современных фармацевтических справочниках приводятся предостережения вплоть до запрета совместного приема алкоголя с короткодействующими средствами, такими как нифедипин и клонидин. Работ о взаимодействии МДА с длительно действующими препаратами, особенно при комбинированной терапии АГ, практически не проводилось. Этот крайне важный вопрос подлежит дальнейшему изучению. Его решение, несомненно, должно рассматриваться в контексте рекомендаций Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) о необходимости уменьшения влияния алкоголя на здоровье и общество. Данные рекомендации зафиксированы в соответствующем положении Генеральной Ассамблеи ВМА (Сантьяго, 2005 г). В соответствии с этим документом, «алкоголь не может рассматриваться как обычный напиток или потребительский товар, потому что он является препаратом, который наносит существенный медицинский, психологический и социальный ущерб...». Чересчур категоричным представляется положение о том, что «в исследованиях были выявлены ограниченные положительные эффекты от небольшого употребления алкоголя». Это действие надо сравнивать с потенциальным вредом. Приводятся данные о причинно-следственной связи между употреблением алкоголя и более чем шестьюдесятью видами болезней. С неразумным потреблением алкоголя связывается такой же высокий риск повышенной смертности и инвалидизации, как с табакокурением и АГ. ВМА советует всем национальным медицинским ассоциациям провести целый ряд медицинских мероприятий с целью уменьшения вредного воздействия алкоголя на здоровье и общество.

## Заключение

Настоящее исследование показало, что в качестве

контроля за приемом алкоголя в малых дозах могут быть использованы тесты на толерантность к МДА и суточно-ситуационное мониторирование АД. При правильном проведении эти методы являются безопасными, хорошо переносятся, не вызывают серьезных побочных эффектов и позволяют реально оценить индивидуальную чувствительность больных к алкоголю и его взаимодействие с гипотензивными препаратами.

Прием алкогольных напитков на фоне активной гипотензивной терапии сопряжен с повышенным риском развития гипотензивных реакций и дисциркуляторных

вестибулярных нарушений. Вероятность развития этих нарушений является наибольшей при приеме больными АГ крепких алкогольных напитков на фоне лечения периферическими вазодилататорами или комбинированной гипотензивной терапии. Прием крепких алкогольных напитков в этих ситуациях должен быть резко ограничен или исключен. В любом случае, целесообразно отдавать предпочтение белому сухому вину. Необходимо информировать больного о степени риска, сопряженного с приемом алкоголя.

## Литература

1. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилакт 2004;3(3):105-120.
2. Ушакова Е.А. Лекарственные средства и алкоголь. Новая аптека 2002;(3):22-8.
3. Coates R.A., Corey P.N., Ashley M.J., Steele C.A. Alcohol consumption and blood pressure: analysis of data from the Canada Health Survey. *Prev Med* 1995;14(1):1-14.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
6. Ferrieres J. The French paradox. Lessons for other countries? *Heart* 2004;90:107-11.
7. Horne J.A., Reyner L.A., Barrett P.R. Driving impairment due to sleepiness is exacerbated by low alcohol intake. *Occup Environ Med*. 2003;60(9):689-92.
8. Janszky I., Ljung R., Ahnve S., et al. Alcohol and long-term prognosis after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study. *Eur Heart J* 2008;29:45-53.
9. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и история медицины 2002;(5):18-21.
10. Foppa M., Fuchs F.D., Preissler L., et al. Red wine with noon meal lowers post-meal blood pressure: a randomized trial in centrally obese, hypertensive patients. *J Stud Alcohol* 2002;63:247-51.
11. Freiberg M.S., Samet J.H. Alcohol and coronary heart disease: the answer awaits a randomized controlled trial. *Circulation* 2005;112:1379-81.
12. Mukamal K.J., Ding E.L., Djousse L. Alcohol consumption, physical activity and chronic disease risk factors: a population-based cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2006;6:118.
13. Ruidavets J., Bataille V., Dallongeville J. et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004;25:1153-62.
14. Tomson J., Lip G.Y. Alcohol and hypertension: an old relationship revisited. *Alcohol Alcohol* 2006;41(1):3-4.
15. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия. М.: Антидор; 2000.
16. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006;166:2437-45.
17. Carlsson S., Hammar N., Grill V., Kaprio J. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care* 2003;26:2785-90.